Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. F. Haffner

Milchsäurebildung und Zellmembran

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Dr. phil. nat. Rudolf Fußgänger
aus Höchst a. Main

Buchdruckerei Karl Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Wie R. Schmidt und Pachur im Königsberger Pharmakologischen Institut unter Professor Haffner gefunden haben, wirken Narkotika und ebenso Coffein in ganz entgegengesetzter Weise auf die Milchsäurebildung des Muskels, je nachdem, ob sie am ganzen Muskel oder am Muskelbrei zur Einwirkung gebracht werden. Im ersteren Falle verstärken, im letzteren Falle hemmen sie die Milchsäurebildung. Es wurde daraus geschlossen, daß die Substanzen an sich auf den eigentlichen Fermentvorgang der Milchsäurebildung hemmend einwirken, daß sie aber bei ihrer Applikation am ganzen Muskel ähnlich wie seine mechanische Zerstörung durch Membranschädigung eine verstärkte und beschleunigte Milchsäurebildung auslösen. Es mußte nun interessieren, wie sich in dieser Beziehung Ionen verhalten, die ebenfalls lähmende oder erregende Wirkung auf den Muskel besitzen. Von den calziumfällenden Anionen Fluorid und Oxalat ist bereits bekannt, daß sie am Muskelbrei bzw. am zerschnittenen Muskel hemmend auf die Milchsäurebildung wirken. Wie sie sich in ihrer Wirksamkeit zueinander verhalten, ist am gleichen Objekt noch nicht untersucht. Darin dürfte auch der Grund gelegen sein, daß angenommen wird, diese Hemmungswirkung auf die Milchsäurebildung habe keine Beziehung zu der Fähigkeit dieser Ionen Calzium zu binden.

In der folgenden Arbeit ist die Einwirkung solcher Ionen auf die Milchsäurebildung des Froschgastroknemius untersucht. Im Hinblick auf die einleitend erwähnten Befunde wurden 3 Versuchsreihen durchgeführt:

1. am ganzen Muskel,
2. am grob zerschnittenen Muskel
3. am Muskelbrei.

A. Methodischer Teil.

Frisch präparierte bezw. vorbehandelte Gastroknemien von Rana temporaria wurden bei Zimmertemperatur in verschlossenen Kölbchen dem Einfluß des zu untersuchenden Milieus ausgesetzt und nach bestimmter Zeit ($^1/_2$ bis 2 Stunden) auf ihren Gehalt an Milchsäure analysiert. Als Methode der Milchsäurebestimmung diente das Verfahren von Clausen, in der für das Blut ausgearbeiteten Modifikation von Th. Brehme und

B. Brahdy[1]). Die Uebertragung des Verfahrens auf den Muskel machte einige Abänderungen notwendig, über die in den folgenden Abschnitten berichtet werden wird. Der allgemeine Gang des Verfahrens ist folgender: Der Muskel wird mit Seesand fein zerrieben, der entstandene Brei wird enteiweißt und entzuckert, der verbleibende Rest in Schwefelsäure bei 150 Grad mittels Luftstroms zu Aldehyd und Kohlensäure oxydiert und der dabei in eine Bisulfitvorlage übergetriebene Aldehyd durch Titration des gebundenen Sulfits bestimmt.

Eine wichtige Forderung der Versuche war: die plötzliche Unterbrechung der Milchsäurebildung zu einem bestimmten Zeitpunkt. H. Hirsch-Kauffmann[2]) und G. Emden[3]) sowie O. Meyerhof[4]) gingen dabei so vor, daß sie die Muskeln durch Eintauchen in flüssige Luft zum Gefrieren brachten, in diesem Zustand pulverisierten und in verdünnter Salzsäure auftauen ließen. Da uns am Anfang der Versuche flüssige Luft nicht zur Verfügung stand, mußten wir einen anderen Weg versuchen. In eingehenden Versuchen erwies sich am brauchbarsten das Einbringen des Muskels in kochendes Wasser, Kochsalzlösung oder $n/_1$ Salzsäure für 10 Minuten. Es gelang uns dabei allerdings nicht, die Milchsäurebildung auf den Minimalwert von Fletcher und Hopkins[5]), Emden und Meyerhof herunterzudrücken, unsere Werte am ruhenden intakten Muskel bewegten sich in der Regel zwischen 80 und 120 mg Prozent. Da aber die von uns angewandten Einwirkungen zu einer Erhöhung der Milchsäure auf das 3—4-fache dieser Ausgangswerte führten, so konnten auch mit dem Kochverfahren brauchbare Feststellungen gemacht werden. Spätere Versuche mit Anwendung von flüssiger Luft haben dann auch diese ersten Ergebnisse vollauf bestätigt. Im übrigen sei auf die folgenden Spezialabschnitte des methodischen Teils verwiesen.

1. Unterbrechung der Milchsäurebildung bei Aufarbeitung des Muskels.

a) Verfahren am ganzen Muskel.

Die auf der Torsionswage gewogenen Gastroknemien wurden 2 oder $2^1/_2$ Stunden lang in 2 ccm der zu untersuchenden Lösung gelegt, von dort in 10 ccm siedende isotonische Kochsalzlösung überführt und 10 Min.

[1]) Biochem. Zeitschr. 175 S. 348 (1926).
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie 140 S. 25 (1924).
[3]) Zeitschr. f. physiol. Chemie 143 S. 297 (1925).
[4]) Pflügers Arch. 182 S. 234 (1920) und 188 S. 114 (1921).
[5]) Journ. of physiol. 35 S. 247 (1906—1907).

im Kochen erhalten. Nach dem Erkalten wurde jeder Muskel in einer Reibschale mit 2 g Seesand zerrieben, die beiden Lösungen (2 und 10 ccm) in denen er bisher aufbewahrt worden war, möglichst quantitativ zugesetzt und nach Zugabe der eiweißfällenden Agentien das ganze auf 25 oder 30 ccm gebracht (sog. „Ausgangslösung").

b. Verfahren bei grob zerschnittenem Muskel.

Die Gastroknemien wurden hierbei jeweils in 12—15 gleiche Teile zerschnitten, die Teilchen in 2 ccm der zu untersuchenden Lösung gebracht, darin 2 Std. gelassen und dann wie oben in kochender Kochsalzlösung erhitzt.

Im Gegensatz zu L. Wacker[6]), der bei seinen Milchsäurebestimmungen nur die Kochextrakte von Muskeln analysierte, wurde also bei uns die Gesamtheit der Muskulatur analysiert.

c. Verfahren mit Muskelbrei.

Eine größere Anzahl von Gastroknemien wurden zwischen feuchtem Filtrierpapier gesammelt, der Reihe nach in ein mit flüssiger Luft gefülltes Becherglas einzeln untergetaucht, nach Erstarrung einzeln in einer mit flüssiger Luft gekühlten Reibschale verrieben und das so erhaltene feine Muskelpulver durch einen gekühlten Trichter auf bereit stehende Gläschen mit je 10 ccm des zu untersuchenden Mediums möglichst gleichmäßig verteilt; die, Gläschen mit Inhalt waren zuvor genau gewogen worden. Nachdem der gut vermischte Inhalt der Gläschen die Temperatur des Raumes angenommen hatte, was etwa $^1/_2$ Std. beanspruchte, wurde zurückgewogen und damit die Menge Muskeleinwage bestimmt. Nach gleich langer 2-stündiger Einwirkung des Pharmakons wurde die Milchsäurebildung durch Zusatz von 3 ccm n HCl unterbrochen und sofort die Enteiweißung angeschlossen.

2. Enteiweißung.

Zur Enteiweißung benützten wir das für Blut angegebene Verfahren von Folin und Wu[7]): Fällung mit Wolframsäure unter entsprechend höheren Zusätzen. Folin-Wu schreiben Schwefelsäure zur Enteiweißung vor. Wir erhielten bei Ausfällung des Muskeleiweiß jedoch stets ge-

[6]) Biochem. Zeitschr. 75 S. 119 (1916).

[7]) Journ. of biol. chemistry 38 S. 81 (1919).

trübte Filtrate und verwendeten daher Salzsäure. Auch die Fällung des Natrium-Wolframats geht mit Salzsäure vollständiger vor sich als mit Schwefelsäure. Es wurden jeweils 2 ccm 10%iger Natriumwolframatlösung und 2 ccm Normalsalzsäure verwendet. Wie wir uns überzeugt haben, stört die Salzsäure die Titration nicht. Bei Koffeinanwesenheit geht das enteiweißte Filtrat durch gewöhnliche Filter opak. Gehärtete Filter ergeben jedoch auch hier klare Filtrate. Nach Zusatz der Wolframsäure wurde unter mehrfachem Umrühren die Mischung 2 Std. gegen Verdunsten geschützt stehen gelassen und dann erst abfiltriert. 30 ccm Ausgangslösung ergaben 23—24 ccm Folin-Wu-Filtrat.

3. Entzuckerung.

Zur Entfernung des Muskelzuckers aus den Filtraten bedienten wir uns des Verfahrens von van Slyke und Palmer[8]) mit Calciumhydroxyd und Kupfersulfatlösung (5%ig). Calciumoxyd (pro analysi Merck) wurde mit Wasser gelöscht, fein gepulvert, abgesaugt und getrocknet. Zu dem Folin-Wu-Filtrat wurden 1 g des Calciumhydroxyds und 8—10 ccm der 5%igen Kupfersulfatlösung zugesetzt, mit Wasser bis zu einem für jede Reihe gleichen Betrag aufgefüllt und über Nacht stehen lassen. Am folgenden Tage hatte sich der blaue deckfarbene Niederschlag abgesetzt, von dem abfiltriert wurde. Die Filtrate reagierten alkalisch, da sie noch viel Calciumhydroxyd im Ueberschuß enthielten. Infolgedessen trat beim Beginn der Destillation bei Zusatz der konzentrierten Schwefelsäure eine kristalline Fällung auf, die sich als Calciumsulfat identifizieren ließ. Eine Störung der Milchsäurebestimmung trat dadurch nicht ein.

4. Oxydation und Destillation.

Für die Destillation bedienten wir uns der von Brehme und Brahdy a.a.O. angegebenen Apparatur. Wir führten stets in 2 nebeneinander arbeitenden Apparaten Doppelbestimmungen aus. Die Luft zur Durchlüftung wurde aus dem Freien zugeleitet. Trotzdem gelang es uns nicht, den Leerwert unter 0,2 ccm n/200 Jodlösung zu bringen. Wie besondere Versuche ergaben, ist die Menge der oxydierten Milchsäure direkt abhängig von der die Apparatur passierenden Luftmenge. Bei einer Ventilation von etwa 100 Liter pro Minute ist sie auch bei den

[8]) Journ. of biolog. chemistry 32, S. 464 (1917).

größten in Betracht kommenden Milchsäuremengen nach 30 Min. beendet, so daß wir weiterhin so verfuhren, bei dieser Ventilationsgröße, die durch eine Gasuhr kontrolliert wurde, die Destillation nach 40 Min. abzubrechen. Im Gegensatz zu Zitronensäure stört Oxalsäure die Bestimmung nicht.

5. Titration.

Für die Titration wurden beide Vorlagen in einem Erlenmeyer zusammengezogen. Nach Zusatz von 5 Tropfen kochsalzgesättigter Stärkelösung wurde n/5 Jodlösung zugegeben bis zur Blaufärbung, diese sofort durch einen Tropfen 1%ig Natriumbisulfit zum Verschwinden gebracht. Nun erst wurde mit n/200 Jodlösung bis zu eben merklicher Blaufärbung titriert. Dieser Umschlagspunkt kann auch bei künstlichem Licht gesehen werden, wenn reflektiertes Licht einer Tageslichtlampe zur Beleuchtung des Arbeitsplatzes verwendet wird. Nachdem so das überschüssige Bisulfit entfernt worden war, wurde nun nach einer Angabe von Th. Friedemann, M. Cotonio und Ph. A. Shaffer[9]) die Aldehydbisulfitverbindung durch Zugabe von etwa 5 g festem Natriumbikarbonat gespalten und nun erneut mit n/200 Jodlösung rasch bis zum eben merklichen Umschlag titriert, wobei die bläuliche Färbung eine Minute lang bestehen bleiben mußte. Aus der dabei verbrauchten Jodmenge wurde nach Abzug des Leerwertes der Prozentgehalt der Milchsäure nach folgendem Ansatz berechnet:

$$\frac{\text{ccm n/200 Jod} \times \text{ccm Ausgangslösung} \times \text{ccm Kalkfällung} \times 9}{\text{ccm Folin-Wu-Filtrat} \times \text{Muskelgewicht (in g)} \times 4000} = \text{\% Milchsäure.}$$

B. Experimenteller Teil.

(s. dazu Uebersichtstabelle S. 10).

1. Versuche am ganzen Muskel.

Während der frisch herausgenommene Muskel unmittelbar untersucht bei unserem Verfahren einen Milchsäuregehalt von 80—120 mg% aufweist, zeigt er bereits nach 2-stündigem Aufenthalt in physiologischer Kochsalzlösung bei gleichem Verfahren ein Anwachsen der Milchsäure bis etwa 150 mg %. Eine Hypertonie der Kochsalzlösung ändert bis

9) Journ. of biolog. chemistry 73 S. 335 (1927).

etwa 0,2% Kochsalz innerhalb von 2 Stunden Beobachtungszeit an diesem Ergebnis noch nichts wesentliches; geringere Salzkonzentrationen und ebenso destilliertes Wasser bewirken ein deutliches Ansteigen bis etwa zum doppelten Betrag der Kontrolle in isotonischer Lösung. Das am Muskel lähmend und kontrakturierend wirkende Kaliumchlorid bewirkt ebenfalls eine deutliche aber nur mäßige Erhöhung der Milchsäure. Von starkem Einfluß erweißt sich dagegen Hypertonie; eine das 4-fache der Isotonie betragende molare Konzentration von Kochsalz steigert die Milchsäure auf über das 3-fache. Ebenso stark milchsäureerhöhend wirkt n/10 Natronlauge, wogegen gleichkonzentrierte Salzsäure trotz starker Schädigung des Muskels nur eine mäßige Erhöhung bewirkt, was wohl dadurch bedingt ist, daß, wie die späteren Versuche zeigen, Salzsäure den Fermentvorgang der Milchsäurebildung besonders stark unterdrückt. Die beiden ebenfalls als milchsäurehemmend bekannten Anionen Fluorid und Oxalat zeigen von außen appliziert keine wesentliche Abweichung gegenüber der physiologischen Kontrolle. Dagegen sind sie imstande, die durch äußere Einwirkung von Urethan oder Coffein eintretende Vermehrung der Milchsäure zu hemmen; diese Hemmung ist bei Fluornatrium erheblich, bei Oxalat dagegen nur angedeutet.

Einen etwas deutlicheren Hemmungseinfluß zeigt Oxalat, wenn die Muskeln schon vor Einwirkung des Coffeins einige Zeit in die Salzlösung eingelegt waren. Auch Salzsäure kann die Milchsäurebildung durch Coffein von außen nicht sicher vermindern.

2. Versuche am grob zerschnittenen Muskel (Muskelstücke)

Der grobzerschnittene Muskel produziert bereits innerhalb von 2 Stunden in physiologischer Kochsalzlösung Milchsäuremengen, die denen durch Coffein am ganzen Muskel ausgelösten nahekommen. Es ist deshalb verständlich, daß die am ganzen Muskel milchsäurefördernd gefundenen Agentien einschließlich des Coffeins an den Muskelstücken nur noch relativ geringe Erhöhungen der Milchsäure gegenüber der physiologischen Kontrolle bewirken können.

Andererseits treten Hemmungswirkungen am zerschnittenen Muskel deutlicher in Erscheinung. Am stärksten hemmend erwies sich Fluornatrium; ihm folgt mit kleinem Abstand Oxalat und Säure. Der Einfluß der Reaktion auf die Milchsäurebildung ist besonders schön an den Phosphat- und Arseniatversuchen zu erkennen. Die tertiären Salze und ebenso die sekundären wirken infolge ihrer alkalischen Reaktion ebenso wie

Bicarbonat und Natronlauge verstärkend; die sauren primären Phosphate und Arseniate und noch mehr die beiden Säuren wirken dagegen hemmend.

Die besonders starke Erhöhung im tertiären Phosphat weist auf eine spezifische Mitwirkung des Phosphations hin.

Die Coffeinwirkung wird auch am zerschnittenen Muskel durch Fluornatrium ebenso stark gehemmt, wie am ganzen; das dort nur andeutungsweise hemmende Oxalat kommt dem Fluor am Muskelstück annähernd gleich.

3. Versuche am Muskelbrei.

Bei der Einwirkung der Agentien auf das unter flüssiger Luft hergestellte und nunmehr bei Zimmertemperatur wieder auftauende Muskelpulver ist die fördernde Wirkung der hypertonischen Lösung völlig verschwunden und ins Gegenteil verkehrt. Eine gewisse Förderung ist vorhanden im Rohrzuckermilieu und destillierten Wasser. Es handelt sich hier offenbar um Einwirkungen der Salzkonzentration auf den Fermentvorgang. Besonders auffällig ist die Wirkung des Natriumphosphats, das eine außerordentliche Verstärkung der Milchsäure gegenüber der Kontrolle in Kochsalzlösung bewirkt; dabei dürfte eine Kombination von spezifischer Phosphatwirkung und allgemeiner Alkalescenzwirkung mitspielen. Vielleicht darf man daraus schließen, daß die etwas geringere Milchsäurebildung im Kochsalzversuch auf den Konzentrationsunterschied an Phosphat- und OH-Ionen zwischen intakter Zelle und Zellbrei zurückzuführen ist.

Stärkere Alkalescenz (n/10 Natronlauge) wirkt am Muskelbrei ebenfalls hemmend. Zwischen n/10 Salzsäure Fluornatrium und Oxalat besteht am Muskelbrei kein Unterschied mehr. Bemerkenswerterweise wirkt hier auch das sekundäre Arseniat, das bekanntlich mit Kalzium eine weitgehend unlösliche Verbindung eingeht, ebenso stark hemmend wie Fluorid und Oxalat.

Die folgende Tabelle gibt eine gedrängte Uebersicht über die wichtigsten Analysenergebnisse.

Milchsäuregehalt des Froschgastroknemius (in mg %)

Vorbehandlung (2 Stunden)	ganzer Muskel	Muskelstücke	Muskelbrei
(frischer Muskel	80—121	150	—)
NaCl n/10	120—150	330—440	220—360
NaJ n/10		260	270
KCl n/10	230	260	330
$MgCl_2$ m/15		280	345
$CaCl_2$ m/15		260	
$BaCl_2$ m/15	440	320	
Rohrzucker m/5		430	420
H_2O	250—320	375	410
NaCl n/2,5	490	500	180
$NaHCO_3$ m/10		540	
NaOH n/10	530	400	90—160
H Cl n/10	230	205	50—110
Na F n/10	150—170	160—180	69—120
Na Oxalat m/15	200	190—200	60—130
Na_3PO_4 m/15		790	
Na_2HPO_4 m/15		490	1000
NaH_2PO_4 n/10		290	
H_3PO_4 n/10		170	
Na_3AsO_4 n/20		525	
$Na_2HAs_3O_4$ m/15		550	150
$NaH_2As_3O_4$ m/10		340	
H_3AsO_4 m/10		230	
Urethan 5 %	540		
Urethan + NaF n/10	240		
Urethan + Na oxal. m/15	480		
Coffein 0,5 %	370—470	470	
" + KCl n/10	560		
" + $MgCl_2$ m/15	550		
" + $CaCl_2$ m/15	390		
" + Na OH n/10	500		
" + HCl n/10	350		
" + NaF n/10	275	275	
" + Na oxal. m/15	405	290	

Zusammenfassung.

Eine vergleichende Untersuchung der Einwirkung verschiedener Ionen auf die Milchsäurebildung am ganzen, grob zerschnittenen, pulverisierten Froschgastroknemius ergab für eine Anzahl dieser Ionen ein entgegengesetztes Verhalten am ganzen und am zerkleinerten Muskel.

Bei Einwirkung von außen wird die Milchsäurebildung angeregt, bzw. verstärkt durch Kaliumchlorid, Bariumchlorid, alkalische und saure Reaktion bestimmten Grades, Hypertonie und starke Hypotonie, ebenso wie durch Urethan und Coffein. Fluornatrium wirkt weder hemmend, noch fördernd auf die spontane Milchsäurebildung im ausgeschnittenen im übrigen intakten Muskel.

Am grobzerschnittenen Muskel, der für sich allein bereits eine deutliche Steigerung der Milchsäurebildung gegenüber dem intakten Muskel aufweist, ist die Verstärkung der Milchsäurebildung selbst bei Coffein nicht mehr bedeutend, bei anderen am intakten Muskel milchsäurefördernd wirkenden Ionen wie Kaliumchlorid bereits völlig verschwunden. Deutlich hemmend wirken am zerschnittenen Muskel Fluornatrium, oxalsaures Natrium und Säuren, wogegen alkalische Reaktion und insbesondere die alkalischen Phosphatsalze eine starke Förderung der Milchsäureproduktion bewirken.

Am Muskelbrei wurde nur noch bei sekundärem Phosphat und in geringem Grade bei Rohrzucker und destilliertem Wasser eine Vermehrung der Milchsäurebildnug festgestellt. Alle andern am nicht oder weniger zerstörten Muskel verstärkend wirkenden Agentien wirken hier hemmend. Der Wirkungsunterschied zwischen Fluornatrium und Natriumoxalat ist am Muskelbrei vollständig verschwunden.

Das Gesamtergebnis der Versuche zeigt somit, daß auch bei den Ionen ähnliche Verhältnisse wie bei Coffein und den Narkotika vorliegen, daß nämlich bei Einwirkung membranschädigender Ionen auf den intakten Muskel durch die Membranschädigung eine Anregung der Milchsäurebildung zustande kommt obwohl bei Einwirkung derselben Agentien auf das Gewebe selbst der Fermentvorgang der Milchsäurebildung gehemmt wird.

Die Milchsäurevermehrung im Muskel kann daher als Indikator für eine Membranschädigung betrachtet werden.

Ebenfalls durch die Ortsverschiedenheit der Wirkung bedingt ist der Unterschied, der in manchen Versuchen zwischen Fluornatrium und Natriumoxalat beobachtet wird. Fluornatrium dringt leichter in die Zellen ein und hat deshalb bei Applikation von außen eine stärkere Hemmungswirkung auf die Milchsäurebildung im Innern als das Oxalat; am Muskelbrei selbst wirken beide gleich stark, was die Vermutung stützt, daß bei diesem Fermentprozeß Calziumionen irgendwie wesentlich mitwirken.

Lebenslauf.

Als Sohn des Chemiker-Coloristen Dr. phil. Fußgänger wurde ich, Rudolf, Oskar Friedrich Fußgänger, am 27. August 1901 zu Höchst am Main geboren. Ich bin evangelischer Konfession. Nach Absolvierung der Vorschule besuchte ich von 1911—1913 das Gymnasium meiner Vaterstadt, nach Uebersiedlung meiner Eltern nach Forst (Lausitz) das dortige Realgymnasium, mit der Versetzung nach Oberprima folgte ich 1919 meinen Eltern nach Greiz (Thüringen) und legte dort 1920 die Reifeprüfung an der Oberrealschule ab.

Von S. S. 1920 bis zum S.S. 1922 studierte ich in Jena Chemie und Naturwissenschaften, bestand im Juli 1922 das anorganische Verbandsexamen, arbeitete dann vom W.S. ab in der organischen Abteilung des Chem. Instituts der Universität Frankfurt a. M. Im Juli 1923 schloß ich das Verbandsexamen mit dem organischen Teil ab und promovierte am 1. März 1926 in Frankfurt zum Dr. phil. nat. mit einer Arbeit „Zur Kenntnis der Haftfestigkeit organischer Radikale“, die ich in den Jahren 1924 und 25 angefertigt hatte.

Im S.S. 1926 ließ ich mich in Franukrft als Student der Medizin immatrikulieren und konnte auf Grund meines Vorstudiums im April 1927 zum ärztl. Vorexamen zugelassen werden. S.S. 1927 studierte ich in Frankfurt, W.S. 27/28 und S.S. 28 in Tübingen und arbeitete hier im Pharmakologischen Institut. Im W.S. 28/29 studierte ich in Freiburg i. B. und kehrte S.S. 29 nach Frankfurt zurück, wo ich das ärztliche Staatsexamen ablegte.